Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. Beumer.

Über die Wirkung von Vitamin A auf die durch Thyreoidin hervorgerufene Hyperkreatinurie der Kinder

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 5. November 1939

von

Hilde Gessert
aus Hamburg

Göttingen 1940

Buchdruckerei Martin Saß & Co., Göttingen

Dekan: Prof. Dr. med. R. Stich.

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Beumer.

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1940.

Bei gesunden Kindern wird im Urin regelmäßig Kreatin ausgeschieden, während beim Erwachsenen dieser Stoff nur unter pathologischen Verhältnissen zu finden ist. Schon bei einer Ernährung mit kreatinfreier Kost ist dieser Stoff im Harn nachzuweisen, zugeführtes Kreatin wird fast völlig wieder ausgeschieden. Die physiologische Kreatinurie des Kindes setzt sich also aus einer endogenen und exogenen Komponente zusammen. Sie verschwindet während der Zeit der Geschlechtsreife vollkommen.

Das Kreatin ist ein Stoff, der im Muskelstoffwechsel eine Rolle spielt. Er ist dort als Kreatin-Phosphorsäure, auch Phosphagen genannt, zu finden. Während der Muskeltätigkeit wird er in Phosphorsäure und Kreatin aufgespalten und in der Erholungsphase wieder aufgebaut. Dieser Kreatinstoffwechsel ist an den Glycogenstoffwechsel des Muskels gebunden, wie zahlreiche Versuche von Brentano zeigen. Bei allen Eingriffen an Hunden, die eine spontane Kreatinurie hervorriefen, war gleichzeitig ein deutlicher Glycogenschwund der Muskulatur nachzuweisen und umgekehrt. Auch beim erwachsenen Menschen wird bei Krankheiten, die mit einer Einschmelzung des Muskelglycogens einhergehen, wie z. B. Basedow und Diabetes, Kreatin im Urin ausgeschieden.

Beumer und Iseke gaben nun stoffwechselgesunden Kindern Schilddrüsensubstanz und erhielten dadurch eine starke Erhöhung der Kreatinausscheidung; bei täglichen Thyreodingaben trat nach wenigen Tagen eine stark erhöhte Kreatinurie auf, die sich wochenlang aufrecht erhalten ließ, und nach Absetzen des Medikamentes rasch wieder absank. Diese Wirkung des Schilddrüseninkretes findet in der durch den beschleunigten Stoffwechsel hervorgerufenen Glycogenverarmung der Muskulatur ihre Erklärung.

An dieser stark erhöhten Kreatinurie kann man nun die Wirksamkeit verschiedener antithyreodaler Stoffe messen. Es ist dabei zu bedenken, daß die antithyreodale Substanz hier nur auf eine Teilwirkung der Schilddrüsensubstanz einwirkt. Die thyreodale Hyperkreatinurie wird durch Dijodtyrosin und auch durch Lugolsche Lösung stark abgeschwächt bzw. ganz aufgehoben, wie Versuche von Büssenmaker und Pollmann zeigen.

In demselben Sinne wirkt das Na_2HPO_4, wie Beumer feststellen konnte. Durch Vitamin C wird ebenfalls eine durch Thyroxin hervorgerufene Hypertreatinurie vollständig unterdrückt, gleichzeitig wird der Glycogenschwund in der Muskulatur aufgehalten, wie Versuche von Steffen und Zois an Ratten und Meerschweinchen zeigten. Dieselben Autoren versuchten auch mit Vitamin A, von dem auf verschiedenen Gebieten antithyreodale Eigenschaften bekannt sind, eine Senkung der Hyperkreatinurie zu erzielen. Sie stellten bei ihren Versuchen fest, daß Vitamin A keinerlei Einfluß auf die stark erhöhte Kreatinurie und den damit zusammenhängenden Glycogenschwund der Muskulatur hatte.

Über die antithyreodale Wirksamkeit des Vitamin A sind in der Literatur folgende experimentelle Feststellungen bekannt, die deutlich eine antagonistische Wirkung des Vitamin A auf das Schilddrüsenhormon zeigen. Als erste beobachteten v. Euler und Klußmann an Ratten bei Thyroxinfütterung eine erhebliche Gewichtsabnahme, die bei gleichzeitigen Gaben von Carotin dem Provitamin A, aufgehoben und in eine Gewichtszunahme, die der physiologischen gleich war, umgewandelt wurde. Fasold und Peters heilten eine Hypervitaminose A an Ratten durch Thyroxin. Bei einer Thyreotoxikose wurde durch Vitamin A eine Erholung und Gewichtszunahme der Tiere erzielt. Die wachstumshemmende Wirkung des Thyroxins im Kaulquappenversuch wird, wie Eufinger und Gottlieb beobachteten, durch Vitamin A aufgehoben. Rappai und Rosenfeld stellten bei Gasstoffwechselversuchen an Ratten fest, daß die durch Thyroxin hervorgerufene Grundumsatzsteigerung durch Vitamin A herabgesetzt wird. Wendt behandelte drei mittelschwere Basedowfälle mit

großen Dosen Vitamin A und erzielte dadurch eine erhebliche Gewichtszunahme und eine Senkung des Grundumsatzes.

Weiterhin ist festgestellt, daß bei einer Thyreotoxikose der Vitamin-A-Verbrauch des Organismus stark erhöht ist. Abelin fand bei einer experimentellen Thyroxinvergiftung an Meerschweinchen die Leber, die als Speicher und Umwandlungsstätte für das Vitamin A dient, vollständig vitamin-A-frei. Schneider und Widmann fanden ebenfalls den Vitamin-A-Gehalt der Leber bei Thyroxinvergiftung stark erniedrigt. Umgekehrt wird bei einer A-Hypervitaminose Thyroxin in verstärktem Maße verbraucht, wie Beobachtungen von Fasold zeigen. Er fand an Ratten bei übermäßigen Gaben von Vitamin A ein starkes Absinken des Jodspiegels im Blut, gleichzeitig befand sich die Schilddrüse im Stadium einer Hypersekretion.

Bei Zufuhr von Vitamin A läßt sich der durch Thyroxin bedingte Glycogenabfall in der Leber wesentlich vermindern, wie Versuche von Schneider und Widmann zeigen. Vitamin A wirkt auch hier abschwächend auf das Schilddrüsenhormon. Gleichzeitig wird aber in der unter Thyroxinwirkung stehenden Leber aus Carotin bedeutend mehr Vitamin A gebildet, wie in der normalen Leber. Diese Feststellung weist auf einen anderen Zusammenhang zwischen Thyroxin und Vitamin A hin. Die Bildung von Vitamin A aus seiner Vorstufe, dem Carotin, die wohl zum größten Teil in der Leber stattfindet, ist an das Vorhandensein von Schilddrüsenhormon gebunden. Dies beweisen deutlich die Versuche von Fasold und Heidemann an thyreopriven Ziegen. Die normale Ziege scheidet in ihrer weißen Milch reichlich Vitamin A aus. Nach der Entfernung der Schilddrüse wird die Milch gelb und enthält nur noch Carotin.

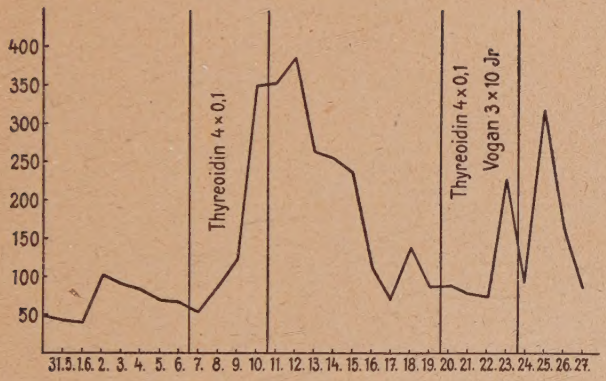
Die Aufgabe meiner Versuche war nun festzustellen, welche Wirkung das Vitamin A auf die durch Thyroxin hervorgerufene Hyperkreatinurie an stoffwechselgesunden Kindern zeigen würde. Wie ich am Anfang meiner Arbeit anführte, hatten Steffen und Zois bei ihren Versuchen an Nagetieren gefunden, daß Vitamin A weder die durch Thyroxin hervorgerufene Glycogenverminderung in Muskel und Leber aufhält, noch einen Einfluß auf die

gleichzeitig bestehende Hyperkreatinurie zeigt. Dem gegenüber steht eine Beobachtung von Abelin, daß die durch Thyroxin bedingte Glycogenverarmung der Muskulatur durch Vitamin A gehemmt wird.

Ich ging bei meinen Versuchen folgendermaßen vor: Stoffwechselgesunde Kinder im Alter von 6—8 Jahren wurden während der Dauer der Versuche kreatinfrei ernährt, so daß nur die endogene Kreatinurie bestimmt wurde. Ich bestimmte zuerst einige Tage die physiologische Kreatinausscheidung im 24-Stunden-Urin. Dann bekamen die Kinder 4 Tage lang viermal 0,1 Thyreodin Merk. Es zeigte sich eine ausgesprochene Hyperkreatinurie, die langsam nachließ und nach ungefähr 8 Tagen wieder normale Werte erreicht hatte. In der sich anschließenden zweiten Versuchsperiode wurde den Kindern ebenfalls über die Zeit von 4 Tagen täglich viermal 0,1 Thyreodin und dreimal 10 Tropfen Vogan gegeben. Vogan ist ein standardisiertes Vitamin-A-Präparat, das aus Lebertran gewonnen wird. Es wurde dann noch während einiger medikamentfreier Tage die Kreatinausscheidung untersucht. Beim letzten Versuch bekam das Kind in der ersten Versuchsperiode 4 Tage lang viermal 0,1 Thyreodin und dreimal 10 Tropfen Vogan und in der zweiten Versuchsperiode viermal 0,1 Thyreodin. Das Kreatin bestimmte ich im gesammelten 24-Stunden-Urin nach der Methode Folins modifiziert nach Hahn. Zuerst wurde das präformierte Kreatinin nachgewiesen. Zu 1 ccm Urin tat ich 15 ccm 10prozentige Natronlauge und 15 ccm gesättigte Pikrinsäure, schüttelte gut durch und ließ 5 Minuten stehen. Dann wurde der Kreatiningehalt im Kolorimeter durch Vergleich mit einer geeichten Flüssigkeit bestimmt. Durch Anhydrieren mit $^2/_n NH_4Cl$ im Thermostaten bei 60^0 über 24 Stunden wurde das im Urin vorhandene Kreatin ebenfalls in Kreatinin übergeführt und das Gesamtkreatinin nach der oben angegebenen Methode bestimmt. Der Unterschied zwischen Gesamtkreatinin und präformiertem Kreatinin ergab dann die Menge des Kreatins in mg.

Bei meinen Versuchen kam ich zu folgenden Ergebnissen:

Die Kinder reagierten auf Thyreodin auch diesmal mit einer ausgesprochenen Hyperkreatinurie. Bei gleichzeitigen Gaben von


400
350
300
250
200
150
100
50
Thyreoidin 4×0,1
Thyreoidin 4×0,1
Vogan 3×10 Jr
31.5.16.2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27.

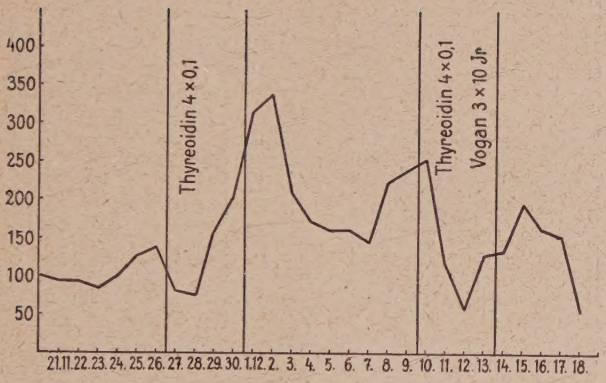
Vogan ließ sich in den ersten beiden Versuchen eine nur geringe Abschwächung der Thyroxinwirkung feststellen. Im letzten Versuch hatte das Vogan keinerlei Wirkung auf die erhöhte Kreatinausscheidung .

Folgende Tabellen und Kurven mögen zur Veranschaulichung meiner Versuche dienen.

Versuch 1.

Kind Gertrud G., 7 Jahre alt.

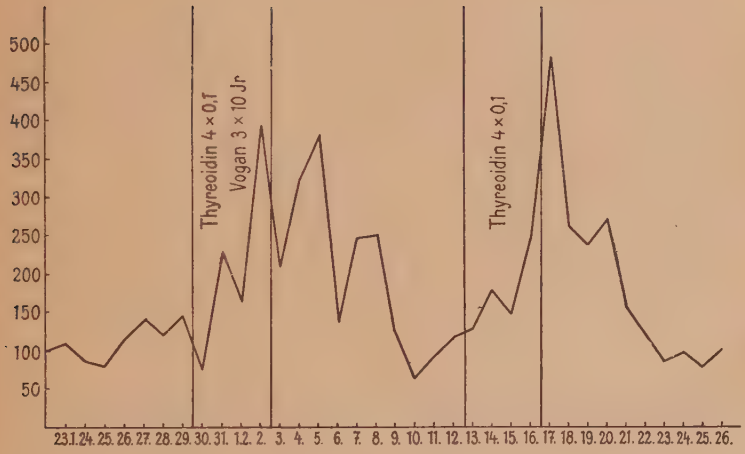
Datum	Urinmenge in ccm	Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-Kreatinin in mg	Kreatinin in mg	Medikamentzufuhr
31. 5.	580	342,2	388,6	46,4	
1. 6.	535	385,0	428,0	43,0	
2. 6.	450	293,0	396,0	103,0	
3. 6.	710	433,0	525,4	92,0	
4. 6.	235	144,4	221,0	82,0	
5. 6.	550	324,5	407,0	77,0	
6. 6.	320	188,8	261,2	73,6	
7. 6.	785	463,2	518,1	54,9	4× 0,1 Thyreoidin
8. 6.	355	280,5	369,2	88,7	4× 0,1 „
9. 6.	535	374,5	502,9	128,4	4× 0,1 „
10. 6.	690	503,7	855,6	351,9	4× 0,1 „
11. 6.	555	388,5	743,6	355,2	
12. 6.	540	410,2	799,2	388,8	
13. 6.	760	402,8	668,8	266,0	
14. 6.	460	312,8	570,4	257,6	
15. 6.	660	363,0	594,0	231,0	
16. 6.	840	553,0	571,2	117,6	
17. 6.	410	237,8	317,6	73,8	
18. 6.	760	630,8	760,0	139,2	
19. 6.	490	431,2	519,4	88,2	
20. 6.	555	355,2	444,0	88,8	4× 0,1 Thyreoidin u. 3× 10 Tr. Vogan
21. 6.	565	395,5	474,6	79,1	Desgl.
22. 6.	245	186,2	259,7	73,5	Desgl.
23. 6.	495	435,6	663,4	227,8	
24. 6.	330	254,1	341,8	95,7	
25. 6.	415	410,9	732,1	321,2	
26. 6.	375	450,0	615,0	165,0	
27. 6.	265	477,0	561,8	84,8	


400
350
300
250
200
150
100
50
Thyreoidin 4×0,1
Thyreoidin 4×0,1
Vogan 3×10 Jr.
21.11.22.23.24.25.26.27.28.29.30.1.12.2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18.

Versuch 2.

Kind Karl L., 8 Jahre alt.

Datum	Urinmenge in ccm	Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-Kreatin in mg	Kreatin in mg	Medikamentzufuhr
21. 11.	955	420,2	515,7	95,5	
22. 11.	1045	639,7	783,7	94,1	
23. 11.	770	354,2	413,2	87,6	
24. 11.	1120	347,0	447,0	101,0	
25. 11.	990	334,6	663,3	128,7	
26. 11.	825	387,8	528,0	140,2	
27. 11.	910	518,7	600,6	81,9	4× 0,1 Thyreoidin
28. 11.	860	455,8	533,2	78,2	4× 0,1 „
29. 11.	600	270,0	432,0	162,0	4× 0,1 „
30. 11.	1080	615,6	820,8	205,2	4× 0,1 „
1. 12.	960	402,6	806,4	316,8	
2. 12.	640	492,8	832,0	340,0	
3. 12.	780	348,8	561,6	212,8	
5. 12.	870	469,8	643,8	174,0	
6. 12.	480	345,6	508,8	163,2	
7. 12.	1260	693,0	856,8	163,8	
8. 12.	400	340,0	488,0	148,0	
9. 12.	940	601,6	827,2	225,6	
10. 12.	680	216,6	571,2	255,0	
11. 12.	1105	629,9	751,4	121,5	4× 0,1 Thyreoidin u. 3× 10 Tr. Vogan
12. 12.	400	332,0	392,0	60,0	Desgl.
13. 12.	590	295,0	424,8	129,8	Desgl.
14. 12.	485	310,4	446,2	135,8	Desgl.
15. 12.	460	174,8	368,0	193,2	
16. 12.	640	422,4	588,8	166,4	
17. 12.	710	383,4	589,6	156,2	
18. 12.	690	372,6	427,8	55,2	


500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
Thyreoidin 4 × 0,1
Vogan 3 × 10 Jr
Thyreoidin 4 × 0,1
23.1.24.25.26.27.28.29.30.31.1.2.2.3.4.5.6.7.8.9.10.11.12.13.14.15.16.17.18.19.20.21.22.23.24.25.26.

Versuch 3.

Kind Jochen E., 6 Jahre alt.

Datum	Urinmenge in ccm	Präform. Kreatin in mg	Gesamt-Kreatinin in mg	Kreatinin in mg	Medikamentzufuhr
23. 1.	410	233,7	344,4	110,7	
24. 1.	620	285,2	372,0	86,8	
25. 1.	800	560,0	640,0	80,0	
27. 1.	1060	540,6	657,2	116,6	
28. 1.	1010	545,4	686,8	141,4	
29. 1.	550	253,3	374,0	120,7	
30. 1.	820	492,0	339,6	147,6	
31. 1.	970	404,4	582,0	77,6	4× 0,1 Thyreoidin u. 3× 10 Tr. Vogan
1. 2.	1130	587,6	813,0	226,0	Desgl.
2. 2.	570	404,7	570,0	165,0	Desgl.
3. 2.	870	485,9	887,4	391,4	Desgl.
4. 2.	470	343,7	554,6	210,0	
5. 2.	665	478,8	798,0	319,0	
6. 2.	610	524,6	902,8	378,2	
7. 2.	370	225,7	362,6	137,1	
8. 2.	800	528,0	768,0	240,0	
9. 2.	580	458,2	707,6	249,0	
10. 2.	490	372,6	499,8	127,4	
11. 2.	500	365,0	430,0	65,0	
12. 2.	290	319,0	411,8	92,8	
13. 2.	530	386,9	508,8	121,9	
14. 2.	560	349,6	470,4	128,8	4× 0,1 Thyreoidin
15. 2.	950	425,5	646,0	180,5	4× 0,1 „
16. 2.	520	358,5	509,6	150,8	4× 0,1 „
17. 2.	550	281,5	539,0	247,5	4× 0,1 „
18. 2.	1000	500,0	980,0	480,0	
19. 2.	850	485,5	748,0	263,5	
20. 2.	920	486,8	736,0	239,2	
21. 2.	820	401,8	672,4	270,6	
22. 2.	690	397,8	553,8	156,0	
23. 2.	550	407,0	495,0	88,0	
24. 2.	745	379,0	477,0	98,0	
25. 2.	560	349,2	425,6	78,4	
26. 2.	470	349,1	357,2	108,1	

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Vitamin A die durch Thyreoidin hervorgerufene Steigerung der Kreatinausscheidung in zwei Versuchen deutlich, in einem dritten Versuch nur unwesentlich beeinflußt hat. Es ist daraus zu folgern, daß die antagonistische Wirkung des Vitamin A auf diese Teilfunktion der Thyreoidinwirkung unbedeutend und wesentlich geringer ist, als die anderer Substanzen, wie z. B. Natriumphosphat, Lugolsche Lösung, Dijodtyrosin und C-Vitamin. In all diesen Versuchen, auch den unsrigen, wurde die Wirkung dieser Substanzen auf das Schilddrüseninkret und nicht auf die Schilddrüseninkretion geprüft, zwei besonders in der Klinik der Schilddrüsenerkrankungen voneinander zu trennende Wirkungsmöglichkeiten.

Wie die angeführte Literatur ergibt, hat sich das Vitamin A in seiner Wirksamkeit auf die durch Thyroxin hervorgerufene Gewichtsabnahme, Wachstumshemmung und Grundumsatzsteigerung als Antagonist des Schilddrüsenhormons erwiesen. Man muß aber daran denken, daß diese Wirkungen des Vitamins A vielleicht durch die Kompensierung einer durch das Thyroxin herbeigeführten Hypovitaminose A zu erklären sind.

Literaturangaben.

Beumer u. Iseke: „Der Kreatinstoffwechsel beim Myxödem und Gesunden unter Einwirkung von Thyreoidin." Berliner Klinische Wochenschrift 1920, 178.

Parnas: „Über die Verkettung der chemischen Vorgänge im Muskel." Klin. Wochenschr. 29, S. 1017—1023.

Brentano: „Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie." Pflügers Arch. f. Physiologie 155, 1930.

Abelin: Schwedische med. Wochenschr. 1936, S. 1106.

Steffen u. Zois: „Vitamin A und C im Kohlehydratstoffwechsel bei Hyperthyreose." Arch. f. exp. Pad. u. Pharm. 189, S. 75.

v. Euler u. Klußmann: „Carotin (Vitamin A) und Thyroxin." Hoppe-Seyler 213, S. 21.

Fasold u. Peters: „Über den Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A." Zeitschr. f. exp. Medizin 92, S. 57—67.

Abelin: „Probleme der Schilddrüsenphysiologie." Klin. Wochenschr. 1931, S. 2201.

Eufinger u. Gottlieb: „Wirkungskoeffizienten des Thyroxineffektes im biologischen Versuch." Klin. Wochenschr. 1933, S. 1397.

Rappai u. Rosenfeld: „Gaswechselversuche bei mit Thyroxin und Vitamin A behandelten Tieren." Pflügers Arch. 236.

Wendt: „Über die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A." Münch. Mediz. Wochenschr. 1935, S. 1160.

Fasold: „Vitamin A und Blutjodwerte." Monatsschr. f. Kinderheilk. 1934.

Schneider u. Widmann: „Über die Beziehungen des Vitamin A und seiner Vorstufen zur Leberschädigung und zur Widerstandskraft gegenüber Infektionen." Klin. Wochenschr. 1934, S. 1497.

Stepp, Kühnau, Schröder: „Die Vitamine und ihre klinische Anwendung." Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart 1936.

Büssemaker u. Bollmann: „Über Dijodtyrosin und Lugolscher Lösung als Antagonisten des Schilddrüseninkretes." Monatsschr. f. Kinderheilkunde 63, S. 422.

Beumer: „Die Beeinflussung der Thyreodinwirkung durch Salze, gemessen an der kindlichen Thyreoidin-Kreatinurie." Klin. Wochenschr. 1924, S. 2103.

Schneider u. Widmann: „Die hepatohormonale Steuerung des Vitamin-A-Umsatzes und die Aetiologie der Ostitis deformans paget." Klinische Wochenschr. 1935, S. 1786.

Fasold u. Heidemann: „Über die Gelbfärbung der Milch thyreopriver Ziegen." Zeitschr. f. exp. Medizin 92.

Lebenslauf.

Am 11. Januar 1914 wurde ich in Hamburg als Tochter des Lehrers Paul Grotloh geboren. Von meinem sechsten Lebensjahre an besuchte ich dort die Grundschule und später die Deutsche Oberschule für Mädchen auf dem Lübecker Torfeld, wo ich im Februar 1933 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1934 begann ich an der Universität Hamburg Medizin zu studieren und bestand dort im Oktober 1936 die ärztliche Vorprüfung. Nach weiterem Studium an den Hochschulen Hamburg und Göttingen legte ich am 18. Juli 1939 in Göttingen die ärztliche Staatsprüfung ab.

Seit dem 1. August 1939 bin ich an den Städtischen Krankenanstalten Dessau als Medizinalpraktikantin tätig. Vom Reichsministerium des Innern wurde mir am 10. Oktober 1939 die Bestallung als Arzt verliehen.

Seit dem 30. Oktober 1939 bin ich mit dem Diplom-Chemiker Franz Gessert verheiratet.